



TITLE:

前立腺肥大症症例に対する α 1ブロッカーによる射精障害の検討 - 塩酸タムスロシンとナフトピジルの比較 -

AUTHOR(S):

古屋, 亮兒; 久末, 伸一; 古屋, 聖兒; 小椋, 啓; 舩森, 直哉; 伊藤, 直樹; 塚本, 泰司

CITATION:

古屋, 亮兒 ...[et al]. 前立腺肥大症症例に対する α 1ブロッカーによる射精障害の検討 - 塩酸タムスロシンとナフトピジルの比較 -. 泌尿器科紀要 2005, 51(11): 763-766

ISSUE DATE:

2005-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113718>

RIGHT:

前立腺肥大症症例に対する α_1 ブロッカーによる 射精障害の検討

—塩酸タムスロシンとナフトピジルの比較—

古屋 亮兒¹, 久末 伸一², 古屋 聖兒¹, 小椋 啓¹
舩森 直哉², 伊藤 直樹², 塚本 泰司²

¹古屋病院泌尿器科, ²札幌医科大学泌尿器科学教室

EJACULATORY DISORDER BY ALPHA-1 ADRENOCEPTOR ANTAGONIST IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA; RETROSPECTIVE COMPARISON BETWEEN NAFTOPIDIL AND TAMSULOSIN

Ryoji FURUYA¹, Shinichi HISASUE², Hiroshi OGURA¹, Seiji FURUYA¹,
Naoya MASUMORI², Naoki ITOH² and Taiji TSUKAMOTO²

¹The Department of Urology, Furuya Hospital

²The Department of Urology, Sapporo Medical University, School of Medicine

We cross-sectionally studied the incidence and impact on quality of life of ejaculatory disorders caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists (tamsulosin or naftopidil) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). By questionnaire, we queried 88 clinical BPH patients concerning ejaculatory disorders, who were treated with tamsulosin or naftopidil between February 1999 and August 2003. We investigated the difference in the incidence and types of disorders between the two drugs. Of the 88 patients, 63 (71.6%) had sexual activities during the treatment. The incidence of ejaculatory disorders was significantly higher in the tamsulosin group (30.0%) than in the naftopidil group (3.0%). Eighty percent of patients having the disorders noticed the absence or reduced volume of semen although they experienced orgasms. The median quality of life index concerning the disorder was rated as 4, "mostly dissatisfied."

Our results indicated that ejaculatory disorders occurred more frequently in the tamsulosin group. We should inform patients about this adverse effect caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists prior to treatment.

(Hinyokika Kijo 51: 763-766, 2005)

Key words: Ejaculatory disorder, Alpha-1 adrenoceptor antagonist, Benign prostatic hyperplasia

緒 言

現在, 前立腺肥大症患者に対する薬物療法において, 交感神経 α_1 受容体遮断薬 (α_1 ブロッカー) はその有効性の高さ, 安全性から第一選択薬として広く用いられている^{1,2)} α_1 ブロッカーの副作用としては起立性低血圧などの他に射精障害が報告されている. 射精障害の頻度はナフトピジルでは報告がないが^{3,4)}, 塩酸テラゾシンでは0.3~1.4%^{5,6)}, 塩酸タムスロシンでは4.2~18.1%⁷⁻⁹⁾と報告されており, 薬剤により頻度の差が見られる傾向にある. しかし, α_1 ブロッカーによる射精障害の種類や機序に関して検討した報告や薬剤による発生頻度の違いを比較検討した研究は少ない.

今回われわれは塩酸タムスロシンおよびナフトピジルを服用している症例を対象にして, α_1 ブロッカー

の薬剤の違いによる射精障害の頻度と QOL に与える影響について検討した.

対 象 と 方 法

対象は1999年2月から2003年9月までに臨床的に前立腺肥大症として診断された88例である. 治療として塩酸タムスロシン (0.2 mg/day, 以下タムスロシン群) またはナフトピジル (50 mg/day, 以下ナフトピジル群) の内服を開始した. 88例の内訳はタムスロシン群40例, ナフトピジル群48例で薬剤の割り付けは担当医の判断によって行われており明確な基準はなかった. 当初, ナフトピジルを内服していたが, 排尿障害が改善しなかったためにタムスロシンに変更した症例が2例いたため, これらはタムスロシン群に割付した. 服用期間はタムスロシンに変更してから期間とした. また, タムスロシン内服後, ナフトピジルに変

(付録) 射精障害に関する質問紙

前立腺肥大症の投薬を開始してからの状態につき、該当する項目に○をつけて下さい。

1. 治療が開始されてから性的行為（性交、自慰など）の機会がありましたか？（はい／いいえ）

*質問1. ではいと答えた方のみ、下記の質問事項にお答え下さい。

2. その際、射精に関して以前と比べて「違和感」を感じる事がありましたか？（はい／いいえ）

*質問2. ではいと答えた方のみ、下記の質問事項にお答え下さい。

射精の「違和感」について下記の質問事項にお答え下さい。

- a. 絶頂感、射精ともなくなった。
- b. 絶頂感はあるが精液が出なくなった。
- c. 絶頂感はあるが精液量が減った。
- d. 絶頂感、射精ともあるが、射精までにかかる時間が長い。
- e. 絶頂感、射精ともあるが、射精までにかかる時間が短い。
- f. 射精はあるが絶頂感がない（または減った）。
- g. その他

3. 現在の射精の違和感が今後一生続くとしたらどう感じますか？

0. 嬉しい 1. 満足 2. 大体満足 3. 満足、不満の中間 4. 不満気味 5. 気が重い 6. つらい

更した症例はいなかった。

上記対象患者に対し、2003年5月から2003年10月までの間に射精障害に関する横断的調査を行った。方法として質問票（付録）を用い、両薬剤における射精障害の有無、射精障害の詳細、QOLに与える影響につき検討した。質問表は今回の検討のために作成したものであり、妥当性の評価などはまだ行われていない。なお患者が質問紙上、薬剤内服後、射精に違和感を感じた場合を射精障害ありと定義した（質問2で「はい」と答えた場合）。

統計解析には Fischer's exact test および Mann-Whitney U-test を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

タムスロシン群とナフトピジル群で年齢、投与期間

（投薬開始から射精障害を調査した期間）に両群間の有意差を認めなかった（Table 1）。排尿パラメータは投与前の前立腺重量と投与前の残尿量に両群間に有意差を認めたが、最大尿流率、排尿量、IPSS、QOLでは有意差はなかった。投与前後の最大尿流率、残尿量、排尿量、IPSS、QOLは改善がみられたものの各群間に有意差は認めなかった。

服用後の性行為は88例中63例（71.6%）に見られ、射精障害の頻度はタムスロシン群で30%、ナフトピジル群で3%と有意に塩酸タムスロシン群での射精障害の頻度が高かった（Table 2）。

射精障害の種類は絶頂感があるにもかかわらず精液の出現がない、あるいは射精量の減少した症例が10例中8例であった。射精障害に対するQOL indexは中央値4（やや不満である、範囲2～5）であった（Table 3）。聴取にてナフトピジルでは射精障害が存

Table 1. Characteristics of patients treated with tamsulosin or naftopidil

	塩酸タムスロシン群	ナフトピジル群	p 値
患者数	40	48	
年齢（歳）	63.6 ± 4.3	61.7 ± 5.1	p=0.06
投与期間（月）	17 ± 24	15 ± 13	p=0.09
前立腺重量（ml）	37.5 ± 13.3 (n=26)	28.8 ± 8.5 (n=27)	p<0.01*
投与前			
最大尿流率（ml/s）	13.3 ± 5.4 (n=33)	12.1 ± 4.3 (n=39)	p=0.36
残尿（ml）	61 ± 54 (n=33)	34 ± 37 (n=39)	p<0.05*
排尿量（ml）	231 ± 140 (n=33)	205 ± 73 (n=39)	p=0.92
I-PSS	15.0 ± 6.6 (n=21)	18.3 ± 8.4 (n=24)	p=0.16
QOL index	4.1 ± 1.1 (n=21)	4.4 ± 0.9 (n=24)	p=0.44
投与後			
最大尿流率（ml/s）	14.6 ± 9.0 (n=17)	14.9 ± 6.0 (n=25)	p=0.49
残尿（ml）	44 ± 54 (n=17)	33 ± 38 (n=25)	p=0.57
排尿量（ml）	245 ± 157 (n=17)	273 ± 193 (n=25)	p=0.89
I-PSS	10.8 ± 6.4 (n=11)	11.8 ± 5.9 (n=24)	p=0.49
QOL index	2.6 ± 1.7 (n=11)	3.3 ± 1.3 (n=24)	p=0.36

*: statistically significant, Mann-Whitney U test

Table 2. The incidence of ejaculatory disorders caused by tamsulosin or naftopidil

	塩酸タムスロシン群* (全体の%, 性行為ありの内の%)	ナフトピジル群* (全体の%, 性行為ありの内の%)
射精障害あり*	9例 (22.5, 30.0)	1例 (2.1, 3.0)
射精障害なし*	21例 (52.5, 70.0)	32例 (66.7, 97.0)
性行為なし	10例 (25.0)	15例 (31.2)
計	40例	48例

* $p < 0.001$, Fischer's exact test

Table 3. Characteristics of patients having ejaculatory disorders caused by tamsulosin or naftopidil

症例	年齢	投薬内容	射精障害の種類	QOL index	経過
1	55	塩酸タムスロシン	c. 射精量の減少	4	ナフトピジルから塩酸タムスロシンに変更後射精障害出現
2	58	塩酸タムスロシン	c. 射精量の減少	2	ナフトピジルから塩酸タムスロシンに変更後射精障害出現
3	58	ナフトピジル	c. 射精量の減少	3	服用継続
4	60	塩酸タムスロシン	c. 射精量の減少 f. 絶頂感の消失	4	服用継続
5	60	塩酸タムスロシン	f. 絶頂感の消失	4	服用継続
6	61	塩酸タムスロシン	c. 射精量の減少	3	中止後射精が正常化
7	62	塩酸タムスロシン	f. 絶頂感の消失	4	服用継続
8	65	塩酸タムスロシン	b. 射精液の消失	5	中止後射精が正常化
9	67	塩酸タムスロシン	b. 射精液の消失	3	服用継続
10	69	塩酸タムスロシン	c. 射精量の減少	3	服用継続

在せず, 塩酸タムスロシンに変更後射精障害が出現した症例を2例認めた. 射精障害のあり, なしで分けた両群の投与前および投与後の排尿パラメータには有意差を認めなかった (データ記載せず).

考 察

α_1 ブロッカーによる射精障害は対象が前立腺肥大症患者で高齢であることより, 臨床上大きな問題とはされていなかった. しかし, 今回の検討では射精障害の QOL index がやや不満であるという結果から, 高齢者であっても性交を有する患者においては QOL を損なう可能性があると考えられた. 近年, 前立腺炎や尿管結石に対し, α_1 ブロッカーが治療として有効であるとする報告が出てきており¹⁰⁻¹²⁾, 今後, 性的活動期の若年患者に α_1 ブロッカーを使用する機会も増えることが予想される. その場合, 射精障害により QOL が大きく損なわれることによる臨床的な問題が出る可能性がある.

われわれの検討では, 塩酸タムスロシンとナフトピジルにおける射精障害の頻度に有意差があり, またナフトピジルから塩酸タムスロシンに変更後射精障害が出現した症例もいた. 塩酸タムスロシンは α_{1A} 受容体に対する親和性が α_{1D} 受容体の3.3倍, ナフトピジルは α_{1D} 受容体に対する親和性が α_{1A} 受容体の3.1倍とされている¹³⁾. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後では膀胱頸部および前立腺部尿道の内圧が下がり逆行性射精が起こる⁷⁾. このことから α_1 ブ

ロッカーによる射精障害が同様のメカニズムと考えられているようである. しかし, 一方で精囊および精管による射出障害が原因とする報告もある¹⁴⁾. 薬理的, 生理学的に射出にかかわる臓器である精囊は α_1 受容体特にサブタイプ A に依存性に収縮することが知られている^{15, 16)}. また, 塩酸タムスロシンはアルフゾシンよりもラットにおいて精囊の収縮を有意に抑制させた¹⁷⁾. このことから α_1 ブロッカーによる射精障害は精囊および精管の収縮障害による射出障害による可能性も考えられる. すなわち, これらサブタイプへの親和性の違いが射精障害の頻度の差に結びついた可能性は十分に考えられる.

他の報告と比較して本研究における塩酸タムスロシンの射精障害の頻度が高い. しかし, この結果には本研究が横断研究であるという性質上, 避けられないいくつかのバイアスの存在を考慮しなくてはならない. 第1に投与時の薬剤選択に明らかな基準はなく, 投与に当たっては担当医師の判断に任されていた. これによるバイアスの可能性を示唆するものとして2群で前立腺容積と残尿量に有意差を認めており, 排尿に関して重症度の高い症例にタムスロシンが投与されていた傾向が認められた. 第2に受診時の射精状態が明らかでなく, 用量依存性も不明である. 第3に今回の検討は自覚的な射精障害のみであり, 精液量や射精後尿中の精子の有無など他覚的な検討は行われていない. しかし, 今回の検討により, これまで α_1 ブロッカーによる射精障害を有する症例を見過ごしていた可能性,

ひいては QOL の低下につながっていたことが少なからず示唆されたものといえる。

α_1 ブロッカーによる射精障害のメカニズムは現在不明であり、今後この機序を臨床例で明らかにする必要があるだろう。

結 論

α_1 サブタイプ A への親和性が高いとされる塩酸タムスロシンは、 α_1 サブタイプ D への親和性が高いとされるナフトピジルよりも有意に射精障害の頻度が高かった。また、 α_1 ブロッカーによる射精障害は前立腺肥大症患者の QOL を妨げる可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Djavan B and Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* **36**: 1-13, 1999
- 2) Debruyne FM: Alpha blockers: are all created equal? *Urology* **56**: 20-22, 2000
- 3) 林 哲夫, 酒井康之, 斉藤一隆, ほか: 前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討—先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果—. *泌尿紀要* **48**: 7-11, 2002
- 4) 舩森直哉, 佐藤嘉一, 伊藤直樹, ほか: 前立腺肥大症患者に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討—蓄尿症状に対する効果を中心として—. *泌尿器外科* **17**: 335-344, 2004
- 5) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **335**: 533-539, 1996.
- 6) Chapple CR: Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia—the potential for alpha-1 adrenoceptor subtype-specific blockade—. *Br J Urol* **81**: 34-47, 1998
- 7) Hofner K, Claes H, De Reijke TM, et al.: Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* **36**: 335-341, 1999
- 8) Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* **36**: 892-900, 1998
- 9) Narayan P, Tewari A, the United States 93-01 Study Group: A second phase multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **160**: 1701-1706, 1998
- 10) Nickel JC, Narayan P, McKay J, et al.: Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* **171**: 1594-1597, 2004
- 11) Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al.: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* **169**: 592-596, 2003
- 12) Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al.: Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* **172**: 568-571, 2004
- 13) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, et al.: Naftopidil, a novel alpha-1 adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human alpha-1 adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* **79**: 447-454, 1999
- 14) Solomon HM, Wier PJ, Ippolito DL, et al.: Effect of prazosin on sperm transport in male rats. *Reprod Toxicol* **11**: 627-631, 1997
- 15) Sadraei H, Large BJ and Hughes IE: Mechanisms involved in electrically-induced responses of rat seminal vesicles. *J Pharm Pharmacol* **47**: 665-668, 1995
- 16) Shima S: Characterization of adrenergic receptors in membranes from rat seminal vesicle. *Jpn J Pharmacol* **61**: 87-92, 1993
- 17) Giuliano F, Bernabe S, Droupy J, et al.: A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* **93**: 605-608, 2004

(Received on January 13, 2005)
(Accepted on May 7, 2005)